Untersuchungen über die Hemmung der Fibrinolyse bei dem Krankheitsbild der sporadischen idiopathischen Hyperlipämie

Kerstin Lettenbauer

1964

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548301_0067

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

Untersuchungen über die Hemmung der Fibrinolyse bei dem Krankheitsbild der sporadischen idiopathischen Hyperlipämie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kerstin Lettenbauer
aus München

München 1964

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

A. Schubert, München 5, Corneliusstraße 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. MARX
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1964

GLIEDERUNG

A) EINLEITUNG

Geschichtliche Entwicklung und gegenwärtiger Stand der Kenntnis eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen gestörtem Fettstoffwechsel und gesteigerter Gerinnungsaktivität des Blutes.

B) HAUPTTEIL

1) Klinische Kasuistik von 6 untersuchten Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie einschliesslich der Blutfettanalysen.
   Tendenz dieser Patienten für Gefässprozesse.

2) Experimentelle Untersuchungen über eine fibrinolytische Aktivitätsminderung von Hyperlipämie-Seren (der vorgenannten Patienten) im Vergleich zu Seren stoffwechselgesunder Kontrollpersonen.
   a) Methodik des experimentellen Untersuchungsganges und Prinzip der angewandten Verfahren.
   b) Ergebnisse
      Diskussion und Vergleich dieser Ergebnisse mit denen anderer Autoren
   c) Zusammenfassung

A) EINLEITUNG

Über Beziehungen des Fettstoffwechsels zur Blutgerinnung liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Neben empirischen, nicht sicher beweisbaren Beobachtungen der Volksmedizin, die schon lange bei gastro-intestinalen Blutungen Sahne mit "fetter Milch" als orales Blutstillungsmittel verwendete, stützten sich die ersten systematischen Untersuchungen auf diesem Gebiet vor allem auf die ausgeprägt pathologischen Werte, die eine Messung der Gerinnungsaktivität des Blutes bei Normalpersonen postprandial bzw. nach Hinzufügung verschiedener Fettsubstanzen zu Plasma in vitro ergab. Dabei konnten mehrere Autoren (1,2, 3,4) den Einfluss einer alimentären Lipämie auf die Blutgerinnung nachweisen: Nach oraler Gabe von Butterfett beobachtete man bei gesunden Versuchspersonen eine merkliche Verkürzung der Gesamtgerinnungszeit, die in der Recalcificierungszeit, im Thrombokinasebildungstest und im Thrombelastogramm am deutlichsten zum Ausdruck kam. Hingegen brachten Tests, die Einzelfaktoren des Gerinnungsmechanismus erfassen, nicht immer eindeutig verwertbare Ergebnisse. Eine Ausnahme davon bildete lediglich die Stypven-Prothrombinzeit, die regelmässig verkürzt war. In vitro-Versuche mit Plasmen, die reichlich Chylomikronen enthielten, liessen gegenüber chylomikronenarmen Plasmen ebenfalls eine gesteigerte Gerinnungsaktivität erkennen (5).
Als zusätzlicher Faktor in der Gerinnbarkeitssteigerung des lipämischen Blutes wurde das "sludge-Phänomen" gefunden, mit Aggregatbildung der Erythrocyten und allgemeiner Strömungsverlangsamung, die in vorgeschädigten Gefässbezirken bis zur Stase gehen kann.
Alle Experimente zeigten in gleicher Weise, dass nicht jede Fettsubstanz dieselbe gerinnungsfördernde Wirkung aufweist, sondern dass diese vom Sättigungsgrad bzw. dem Lipoidspektrum des betreffenden Fettes abhängt.

Erst in den letzten Jahren wurden Gerinnungsanalysen auch an Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie durchgeführt, deren Serum durch eine stoffwechselbedingte pathologische Neutralfettvermehrung gekennzeichnet ist. Leitsymptom dieser Erkrankung ist eine milchweisse Plasmatrübung als Ausdruck der Vermehrung von Chylomikronen, die hauptsächlich aus Neutralfetten bestehen. Ausser diesem Leitsymptom findet man im Vollbild der Krankheit eruptive Xanthome, Hepatosplenomegalie, kolikartige Abdominalschmerzen, Schaumzellen in Milz, Knochenmark und anderen Organen sowie zum Teil eine

leichte diabetische Stoffwechselstörung. Daneben fällt eine Praedisposition der Patienten für Gefässprozesse auf, die Prognose der Erkrankung ist daher von den atherosklerotischen und thromboembolischen Komplikationen abhängig.
Da viele Hyperlipämien auch sekundär im Rahmen anderer Grundkrankheiten entstehen, kann man klinisch von der idiopathischen eine symptomatische Form abgrenzen. Sekundäre, symptomatische Hyperlipämien können bei zahlreichen anderen Erkrankungen und Zuständen auftreten, so beim nephrotischen Syndrom, bei cholostatischen Lebererkrankungen, bei der Pankreatitis, bei einigen endokrinen Erkrankungen, insbesondere beim schlecht eingestellten Diabetes und beim Myxödem, im Rahmen des Zieve-Syndroms, einer Kombination von passagerer Hyperlipämie, hämolytischer Anämie und Ikterus, bei Glycogenspeicherkrankheit, bei Psoriasis, bei manchen Fällen von chronischer Myelose und in der Schwangerschaft. Auch einige primäre Organstoffwechselstörungen wie die Niemann-Pick'sche Krankheit und die amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) gehen mit einer Lipidvermehrung im Blut einher. Darüberhinaus tritt eine vorübergehende Fettvermehrung im Anschluss an Hungerzustände, nach grösseren Blutungen und Aderlässen sowie während und nach Äther- und Chloroformnarkosen auf. Während diese sekundären Hyperlipämien in ihrem Zustandekommen z.T. bekannt sind, ist die Ursache der sog. primären Hyperlipämien noch nicht geklärt. Wahrscheinlich liegen pathogenetisch verschiedene Störungen vor, z.B. im Klärsystem infolge Mangel oder Funktionsstörung des Fermentes Lipoproteidlipase.

Unter Zugrundelegung der anteilsmässigen Vermehrung der verschiedenen Lipide, vor allem von Cholesterin einerseits und Neutralfetten andererseits, kann man die essentielle Hyperlipämie mit vorwiegender Neutralfettvermehrung von der idiopathischen Hypercholesterinämie abgrenzen. Erstere kommt sowohl als kindliche als auch als Erwachsenenform vor und ist immer von einer mehr oder weniger starken synchronen Cholesterinvermehrung begleitet. Ähnlich wie man in diesen Fällen von einer Begleithypercholesterinämie spricht, ist umgekehrt bei der idiopathischen Hypercholesterinämie meist eine zusätzliche Neutralfettvermehrung zu finden. Beide sog. primären Lipidstoffwechselstörungen kommen sporadisch und familiär zur Beobachtung.
Die Neutralfetthyperlipämie kann ihrerseits funktionell in zwei Hauptformen unterteilt werden. Eine Form reagiert auf Entzug von Nahrungsfetten mit Abfall der vermehrten Neutralfette im Blut bei gleichzeitiger Rückbildung der übrigen klinischen Merkmale dieser Stoffwechselstörung. Im Gegensatz dazu bleibt bei anderen Fällen ein Fettentzug ohne Einfluss auf das Krankheitsbild. Bei dieser Gruppe gelingt es dagegen, durch kohlenhydratarme Kost den Fettspiegel im Blut zu senken, was eine Glucoseverwertungsstörung vermuten lässt. Hierin wird ein Bindeglied zu der, wie oben erwähnt, nicht selten bestehenden diabetischen

Stoffwechselstörung gesehen.

Obwohl heute nur noch wenige Zweifel darüber bestehen, dass durch Verabreichung konzentrierter Fettmahlzeiten die Blutgerinnung aktiviert werden kann, gelingt der Nachweis dieser Aktivierung mit sog. Globaltests bei Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie nicht. Mehrere Autoren (6, 7, 8) konnten bei derartigen Kranken keine gegenüber Normalpersonen erhöhte Gerinnungsaktivität nachweisen (mit Ausnahme der Stypven-Prothrombinzeit), die Lipämie kann hier demnach nicht allein die Koagulation bestimmen. Es wird daher heute diskutiert, ob nicht die Phospholipide, die als gerinnungsaktivierende Substanzen aus den Chylomikronen isoliert wurden, einen wesentlichen Bestandteil der Thrombocyten darstellen und vielleicht über eine Potenzierung der Gerinnungswirkung dieser Zellen wirksam werden könnten (8).

Das fibrinolytische System stellt einen Mechanismus dar, mit dessen Hilfe der Organismus in der Lage ist, in der Entstehung begriffene endovasale Thromben aufzulösen und zu entfernen. Ob bei Patienten mit primärer Fettstoffwechselstörung neben einer erhöhten Gerinnungsbereitschaft des Blutes zusätzlich noch eine Verzögerung der Fibrinolyse besteht, und ob darin vielleicht eine der Ursachen der thromboembolischen Komplikationen dieser Erkrankung zu sehen ist, konnte bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen werden.

DIFFERENTIALDIAGNOSE DER FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

A) Primäre Fettstoffwechselstörungen

I) mit vorwiegender Lipidvermehrung im Blut

1) Idiopathische (familiäre) Hyperlipämie
   a) kindliche Form
   b) Erwachsenenform
   ohne/mit Begleithypercholesterinämie
2) Idiopathische (familiäre) Hypercholesterinämie
   a) mit begleitender Neutralfetthyperlipämie
   b) ohne begleitende Neutralfetthyperlipämie

II) mit vorwiegender intrazellulärer Fettanhäufung

1) familiäre amaurotische Idiotie Tay-Sachs
2) Niemann-Pick'sche Krankheit
3) Morbus Gaucher
4) v. Gierke'sche Krankheit (hepatische Form)

B) Sekundäre Störungen des Blutlipidsystems bei wohlumschriebenen anderen Krankheiten (meist gemeinsame Vermehrung mehrerer Lipidfraktionen)

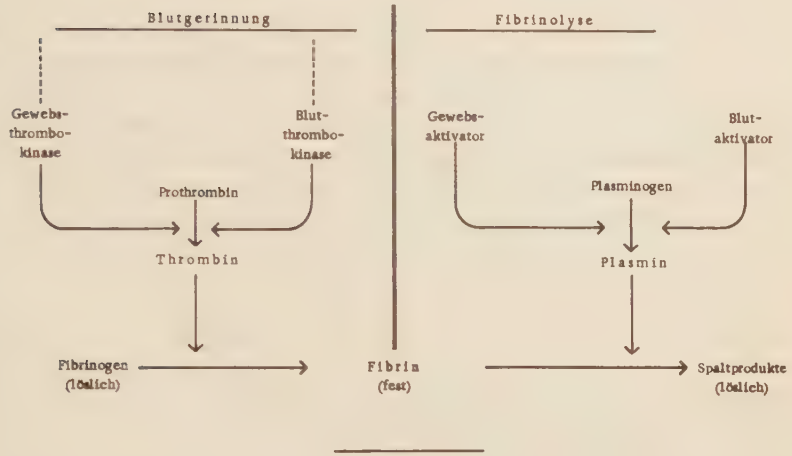
1) Hyperlipämie beim nephrotischen Syndrom
2) Hyperlipämie bei Urämie
3) Hyperlipämie bei Pankreatitis
4) Hyperlipämie bei manchen ikterischen Leber- und Gallenwegserkrankungen
   a) bei unkompliziertem Gallengangsverschluss
   b) bei biliärer Zirrhose
   c) bei intrahepatischer Cholostase
5) Hyperlipämie im Rahmen des Zieve-Syndroms
6) Hyperlipämie bei endokrinen Erkrankungen
   a) Diabetes mellitus
   b) Myxödem
7) Hyperlipämie bei chronischer Myelose

C) Hyperlipämien im Gefolge nicht krankhafter Zustände

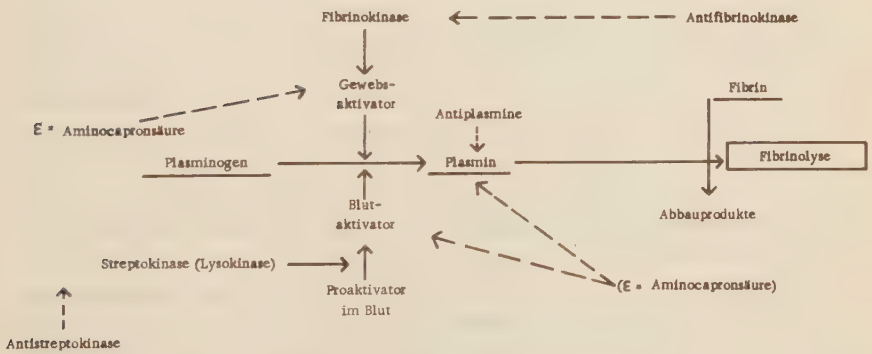
1) Postalimentäre Hyperlipämie
2) Schwangerschafts-Hyperlipämie
3) Hungerlipämie
4) Aderlasshyperlipämie
5) Lipämie nach Äther- und Chloroform-Narkosen

KURZE VEREINFACHTE DARSTELLUNG DES FIBRINOLYTISCHEN SYSTEMS

I) Wesen der Fibrinolyse als Umkehr des Gerinnungsvorganges
(nach H. EGLI, Physiologische Grundlagen der Fibrinolyse)
22. Lit. Angabe



II) Die Fibrinolyseaktivierung und ihre Hemmung (nach Kappert)



B) HAUPTTEIL

Untersucht wurden 6 Patienten, 5 Männer und 1 Frau, mit sporadischer idiopathischer Hyperlipämie und mehr oder weniger ausgeprägter Begleithypercholesterinämie. Die Gesamtfette im Blut schwankten zwischen 5000 mg% und 1300 mg%, bei einem mittleren Fettgehalt von 2200 mg%. Bei allen Erkrankten konnte die Fettvermehrung im Nüchternserum als konstantes Phänomen durch wiederholte Untersuchungen nachgewiesen werden.
Sämtliche Patienten erhielten zur Zeit der Durchführung der Teste fettarme bzw. fettfreie Kost und keinerlei Antikoagulantien.

KASUISTIK

1. Patient: O.W., geb. 14.4.1916

Diagnose: Idiopathische Hyperlipämie mit Xanthelasmen und Hepatosplenomegalie

Anamnese:
Familien- und eigene Vorgeschichte des Pat. waren unauffällig. Im Alter von 30 Jahren traten erstmals unklare Bauchkoliken auf, die sich anfänglich ohne bekannte äussere Ursache alle 6-8 Wochen wiederholten, später in kürzeren Abständen unregelmässig auftraten. Mit diesen Beschwerden konsultierte der Pat. erstmals seinen Hausarzt, der die Diagnose "Verdacht auf Gallenkoliken" stellte. Er erhielt Spasmolytika, die jedoch kaum wirksam waren, wohl aber stärkere Analgetika. Wegen Häufung der Bauchkoliken wurde der Pat. noch im gleichen Jahr in ein Krankenhaus eingewiesen. Auch während dieser Beobachtungszeit traten wiederholt Koliken auf. Der Kranke lag insgesamt 8 mal auf dem Operationstisch, immer wieder, wegen plötzlichem Sistieren der Anfälle, wurde von dem geplanten Eingriff Abstand genommen. Als der Patient beim 8. Male schliesslich laparotomiert wurde, konnte im gesamten zugängigen Leib kein krankhafter Befund erhoben werden, die gleichzeitig mitentfernte Appendix war histologisch o.B. Auch nach diesem Eingriff traten immer wieder Abdominalkoliken auf, ohne besondere Ausstrahlungstendenz.

Erst 1954 stellte man eine Leber- und Milzvergrösserung fest. Im Frühjahr 1956, also 10 Jahre nach den ersten Abdominalkoliken, traten papulöse Xanthome am Rücken und an den Ellenbogen auf. Von mehreren Dermatologen, die der Kranke konsultierte, konnte die Diagnose ebenfalls nicht gestellt werden. Im August 1959 stellte sich ein cerebraler Insult ein, mit kurzdauernder Sprachstörung und linksseitiger Facialisparese, wobei der Blutdruck normal gewesen war. Die Lähmungen bildeten sich innerhalb von 6 Wochen zurück. Erst nach diesem Ereignis wurde die Diagnose gestellt, wobei gleichzeitig ein leichter Diabetes mellitus bekannt wurde. Im letzten Jahr vor der Aufnahme in unsere Klinik war das Allgemeinbefinden des Pat. schlechter geworden. Die xanthomatösen Veränderungen an den Fussohlen waren sehr schmerzhaft und behinderten schon wegen ihrer Lage beim Gehen. Ausserdem traten neuralgiforme Schmerzen im Bereich des Gesichtes und des rechten Rückens auf. Gelegentlich litt er unter Kurzluftigkeit, zeigte jedoch keine Angina pectoris-Symptomatik.

Physikalischer Befund:
45-jähriger Pat. von pyknischem Habitus, mässig adipös. Die Haut war fettig im Sinne einer Seborrhoe oleosa. Deutliches Palmarerythem, keine sonstigen äusserlichen Leberzeichen. Herz und Lunge o.B. RR 130/85.
Abdomen: Leber fast doppelt handbreit unter dem Rippenbogen tastbar, jedoch von relativ weicher, glatter Konsistenz. Milz etwa 4 QF unter dem Rippenbogen, indolent, Konsistenz derb.
Extremitäten: besonders an den Streckseiten der Unterarme, an den Ellenbogen, Knien, Fussohlen und etwas weniger an den Handrücken waren zahlreiche fettig-gelbliche, beetartige Xanthelasmen ohne Umgebungsreaktion der Haut sichtbar.

Laborbefund bei der Aufnahme:
BKS 20/49 Hgb 88 %
Blutbild: Ery 4,5 Mill; Leuco 2.500; Thrombocyten 62.000
Diff.BB: Segment 66 %; Lympho 20 %; Mono 7 %; Eos 3 %; Jgdl. 2 %; Myeloc. 1 %
Gesamteiweiss: wegen des trüben Serums nicht bestimmbar
Elphor: Alb. 55 %; Glob.: $alpha_1$ 4,7; $alpha_2$ 6,8; beta 11,6; gamma 21,7
Serumlabilitätstestе: Thymol 23,6; Takata-Ara: 90.
Urin: Eiweiss +; Zucker 0,2 g; Uroblg. -/+

Ergebnisse der Serumfett-Analysen während des Krankheitsverlaufes: Kurve I

---

2. Patient: K.K., geb. 30.10.1920

Diagnose: Idiopathische Hyperlipämie mit peripheren Durchblutungsstörungen und Stenocardien

Anamnese:
Familienanamnese unauffällig. Als Kind vorübergehend Asthma bronchiale.
1947 rechtsseitige Hydronephrose, die nach stumpfem Trauma platzte und sofortige operative Behandlung notwendig machte (Nephrektomie rechts).
1959 Lues-Infektion. Nach sofortiger Diagnosestellung mehrere Penicillinkuren, seither Luesreaktionen immer negativ.
1959 wurde erstmals anlässlich einer Blutuntersuchung ein lipämisches Serum festgestellt. Abdominalkoliken waren nie aufgetreten.
Seit mehreren Jahren bestehen Claudicatio-intermittens-Beschwerden an den Waden, seit 1/2 Jahr Angina-pectoris-Anfälle bei körperlicher Anstrengung und psychischer Erregung.
Wegen der genannten Fettstoffwechselstörung hat der Patient seit 3 Jahren fettarme Kost eingehalten und während der letzten Monate als Kochfett hauptsächlich Maisöl (Mazola) benutzt.

Physikalischer Befund:
42-jähriger adipöser Patient von pyknischem Habitus, Ernährungs- und Kräftezustand ordentlich. Guter Hautturgor. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, nicht ikterisch. Ausgeprägtes Palmarerythem.
Über der Lunge physikalisch kein krankhafter Befund.
Herz und Kreislauf: Mässige Cyanose, geringgradige Bewegungsdyspnoe, keine Ödeme. Herz 2 QF nach links verbreitert, Herztöne leise, rein. Aktion regelmässig 82/min., RR 130/80.
Abdomen: Adipös, kein Umgehungskreislauf. Leber 2 QF unter dem Rippenbogen in der mittleren Axillarlinie tastbar, mittelderb, glatt.
Extremitäten: An der Beugeseite des rechten Unterarmes und an der Aussenseite des rechten Unterschenkels je ein erbsgrosser, gelblicher, warzenähnlicher Hautknoten. Histologische Untersuchung einer Probeexcision ergab bindegewebige Strukturen mit Fett- und Hämosiderinablagerungen. Fusspulse beiderseits abgeschwächt.

Laborbefunde bei der Erstuntersuchung:
Blutbild numerisch und qualitativ unauffällig.
Sternalmarkbefund ebenfalls insgesamt unauffällig, keine fettspeichernden Zellen oder knochenmarksfremde Elemente.
Elphor: Alb. 64 %; Glob.: $alpha_1$ 3 %, $alpha_2$ 6 %, beta 9 %, gamma 18 %
Gesamteiweiss 8 g%
Labilitätsteste konnten wegen der lipämischen Serumbeschaffenheit nicht durch-

geführt werden.
Transaminasen normalwertig.

Serumfettwerte während des Krankheitsverlaufes: Kurve II

---

3. Patient: N.S., geb. 26.11.1924

Diagnose: Idiopathische Hyperlipämie mit Herzinfarkt und Fettleber.

Anamnese:
In der Familienanamnese kein Anhalt für Fettstoffwechselstörung oder generalisierte Gefässerkrankungen.
Die eigene frühere Anamnese ist in Bezug auf die Fettstoffwechselstörung ebenfalls unauffällig. Seit mehreren Jahren tritt ohne bekannte äussere Ursache ein Prickeln und Pelzigsein an den unteren Extremitäten auf, manchmal bis zu leichtem ziehenden Schmerz. Keine eigentliche Claudicatio-intermittens-Symptomatik. 1961 traten erstmals Herzbeschwerden, anfallsweise Tachykardien sowie eine allgemeine Leistungsminderung auf. Wegen klinischer Verdachstdiagnose "Myocarditis" wurden die focusverdächtigen Tonsillen entfernt. Im gleichen Jahre wurde wegen Lebervergrösserung eine Leberblindpunktion vorgenommen, die histologisch eine Fettleber ergab. Der Blutdruck war während dieser Zeit angeblich normal. Hautveränderungen oder Abdominalkoliken waren bis zu diesem Zeitpunkt nie aufgetreten.
Im März 1963 traten nach einem Alkoholexzess mit starkem Nikotinverbrauch heftige praecordiale, in den linken Arm ausstrahlende Schmerzen auf, die am nächsten Tag Klinikeinweisung erforderlich machten. Gleichzeitig mit diesem akuten Schmerzereignis Todesangst, Schweissausbrüche und Atembehinderung.

Physikalischer Befund:
38-jähriger, adipöser Patient in gutem Allgemeinzustand.
Haut und sichtbare Schleimhäute nicht anämisch, nicht ikterisch. Keine Ödeme, keine Cyanose, keine periphere Sklerose, leichte Ruhedyspnoe. Palmarerythem ohne sonstige Leberzeichen.
Über Herz und Lunge klinisch und röntgenologisch kein krankhafter Befund.
RR 120/80
Im EKG Sinusrhythmus, Linkstyp. T_3 angedeutet negativ, ST- und T-Depression im Nehb'schen Dreieck.
Abdomen: Leber 2 QF unter dem Rippenbogen in der seitlichen Axillarlinie tastbar, derb, glatt, leicht druckschmerzhaft. Milz eben tastbar. Beide Nierenlager frei.

Laborbefunde bei Klinikaufnahme:
BKS 5/21 (nach 14 Tagen 20/41)
Blutbild: Hb 17 g Ery 4,4 Mill. Hb_E 37,8 Leukoc. 7.200
Diff.BB: Segmentk. 54 % Lymphos 40 % Monoc. 6 %
Gesamteiweiss: 8,06
Elphor: Alb. 55 % Glob.: $alpha_1$ 4,9 $alpha_2$ 9,1 beta 15 gamma 16
Urin: chemisch und sedimentmässig unauffällig
WaR: negativ
C-reaktives Protein schwach positiv
übrige Rheumateste negativ
Fermente (10 Stunden nach dem Infarktereignis):
CPK 3,3 LDH 8,4 SGOT 35,1 SGPT 62,4

Die Blutfettanalysen ergaben:
Gesamtlipide 1450 mg% Cholesterin/Ester 333/223 mg%

Bei späterer Kontrolle unter fettfreier Ernährung: Ges.Lip.1600 mg%.

4.Patient: R.E., geb. 25.10.1932

Diagnose: Essentielle Hyperlipämie mit Abdominalkoliken

Anamnese:
Familienanamnese unauffällig, keine sklerotischen Gefässkomplikationen bekannt.
Die eigene Vorgeschichte ist im Hinblick auf die Fettstoffwechselstörung ebenfalls stumm. Als Kind Masern, mit 11 Jahren kurzdauernde ikterische Hepatitis ohne Nachbeschwerden. Sonst angeblich nie krank gewesen.
5-6 Wochen vor der Klinikaufnahme traten erstmals heftige Abdominalkoliken auf, die diffuse Ausbreitung zeigten,jedoch keine peritoneale Symptomatik. Im Rahmen der folgenden Untersuchung wurde ein lipämisches Serum festgestellt und der Patient daraufhin zur Abklärung in unsere Klinik geschickt.

Physikalischer Befund:
32-jähriger Patient von pyknischem Habitus. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, kein Ikterus. Keine Ödeme, keine Cyanose, keine Dyspnoe. Herz und Lunge o.B.
Puls 86/min. von regelmässiger Aktion. RR 110/80
Abdomen: stark meteoristisch gebläht, diffus druckschmerzhaft ohne Resistenz. Kein Umgehungskreislauf, kein Ascites. Keine Head'schen Schmerzonen am Rücken. Leber geringgradig vergrössert (2 QF unter dem Rippenbogen in der

mittleren Axillarlinie), Milz eben tastbar. Beide Nierenlager frei.
An den Extremitäten kein krankhafter Befund.
Neurologische Untersuchung ebenfalls unauffällig.

Laborbefunde:
BKS 30/55
Blutbild: Hgb 115 % Ery 4,89 Mill. Leukoc. 12.500
Diff.BB: leichte stabkernige Verschiebung, sonst o.B.
Gesamteiweiss: 7,45
Elphor: Alb. 40,2 % Glob.: $alpha_1$ 10,8 $alpha_2$ 17,5 beta 13,5 gamma 18,5
Bilirubin i.S. 0,65/0,85 mg%
Alkal. Phosphatase 8,0
Cholinesterase 100 %
Blutdiastase 4 WE, Urindiastase 16 WE
LDH 9,8 SGOT 49,5 SGPT 29,5
Urin: Spur Zucker, Spur Eiweiss
Sediment: ganz vereinzelt Leukocyten,

Serumfettwerte:	4.1.63.	Ges.Lip. 1800 mg%	
		Cholesterin/Ester 300/160 mg%	
		Lipid-Elphor: alpha	10,0 %
		beta	74,0 %
		C-Fraktion	160 %
	7.1.63.	Ges.Lip. 2140 mg%	
		Cholesterin/Ester 380/260 mg%	
		Lipid-Elphor: alpha	12 %
		beta	60 %
		C-Fraktion	28 %

---

5. Patient: T.W., geb. 10.2.1896

Diagnose: Essentielle Hyperlipämie mit Stauungsfettleber (Zustand nach 2 Herzinfarkten)

Anamnese:
Aus der Familienanamnese des Patienten ging hervor, dass ein Grossvater an Apoplexie bei Arteriosklerose, der andere an einem Herzinfarkt gestorben war. Die eigene frühere Vorgeschichte des Patienten war unauffällig.
Nach vorausgegangenen stenocardischen Beschwerden über mehrere Jahre erlitt der Patient mit 62 Jahren seinen ersten Herzinfarkt, den er selbst auf körperliche Überanstrengung und aussergewöhnliche seelische Belastungen zurückführte.

Nach entsprechender Therapie und mehrwöchigem Sanatoriumsaufenthalt hatte er in den folgenden Jahren keine nennenswerten Beschwerden mehr, bis nach ungewohnt schwerer körperlicher Betätigung im Alter von 66 Jahren ein zweiter Infarkt eintrat. Auch nach diesem Infarktgeschehen wies der Patient weder Zeichen einer cardialen Insuffizienz auf, noch litt er unter pectanginösen Beschwerden. Anlässlich einer ambulanten Untersuchung stellte man eine Fettstoffwechselstörung fest. Zur Abklärung wurde der Patient in unserer Klinik stationär untersucht.

Physikalischer Befund:
66-jähriger Pat. in gutem Ernährungs- und ausreichendem Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute nicht anämisch, nicht ikterisch. Mässig guter Hautturgor. Deutliches Palmarerythem, keine sonstigen äusserlichen Zeichen einer Lebererkrankung. Herz und Kreislauf: leichte Cyanose auch in Ruhe, keine Dyspnoe, keine Ödeme. Das Herz war perkutorisch nach links verbreitert (2 QF), sonst o.B.
Abdomen: Leber handbreit vergrössert, glatt, von derber Konsistenz und gering druckschmerzhaft, Milz nicht zu tasten.
Extremitäten: beiderseits etwas abgeschwächte Fusspulse.

Laborbefunde bei der Aufnahme:
BKS 12/27
Blutbild: Hgb 105 % Ery 4,98 Mill. Leucoc. 5.350
Diff.BB: Segmentk. 52 % Lymphoc. 39 % Monoc. 6 % Stabk. 2 % Eos. 1 %
Gesamteiweiss: 6,3
Elphor: Alb. 53,5 % Glob.: $alpha_1$ 4,1 $alpha_2$ 6,5 beta 13,7 gamma 22,
Bilirubin 0,41/0,64 mg%
Alkal. Phosphatase 4,5 KAE
LDH 7,7 SGOT 19,3 SGPT 12,5
Urin: o.B.

Serumfettwerte während des Krankheitsverlaufes: Kurve III

---

6. Patient: A.B., geb. 27.4.1909

Diagnose: Essentielle Hyperlipämie mit Leberfunktionsstörungen

Anamnese:
Familien- und eigene Vorgeschichte der Patientin waren unauffällig.
3 Monate vor der Klinikaufnahme bemerkte die Patientin erstmals ein Anschwel-

len beider Hände, stechende Schmerzen in den Handinnenflächen und eine gelbliche Verfärbung der Handlinien. Da kurze Zeit später Xanthelasmen in der Umgebung der Ellenbogengelenke und am Hals, sowie eine bräunliche Färbung der gesamten Körperhaut auftraten, begab sie sich zur ambulanten Untersuchung in die Dermatologische Klinik. Dort wurden erhöhte Cholesterinwerte festgestellt und die Patientin daraufhin in unsere Klinik überwiesen. Ausser den obengenannten Schmerzen an den Händen und gelegentlichen Kopfschmerzen, verbunden mit Schwindelgefühlen, hatte die Patientin keine Beschwerden.

Physikalischer Befund:
52-jährige, mässig adipöse Patientin in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Die Haut im Bereich des Oberkörpers, Halses und Nackens war café-au-lait-farben, in den Hautfalten am Hals fielen stippchenförmige bis hirsekorngrosse, fettgelbe Einlagerungen auf. Keine Lidxanthelasmen. Keine Leberhautzeichen. Herz und Lunge o.B.
Abdomen: Leber 3 QF vergrössert, von derber Konsistenz. Im Bereich der Gallenblase bestand ein heftiger Druckschmerz ohne Resistenz. Milz nicht zu tasten.
Extremitäten: Beide Arme waren deutlich braun pigmentiert, mit diffusen, ockergelben, xanthomartigen, nicht disseminierten, nicht eruptiven Einlagerungen im Bereich der Ellenbeugen. Ebenso zeigten die Handlinien eine starke ockergelbe Pigmentierung.

Laborbefunde bei der Aufnahme:
BKS 27/57 Hgb 86 %
Blutbild: Ery 4,4 Mill. Leucoc. 5.500 Thromboc. 239.000
Diff.BB: numerisch und qualitativ unauffällig
Bilirubin: 11,0/0,35
Alkal. Phosphatase 8,3 KAE
LDH 6,4 SGOT 13,6 SGPT 13,6
Thymol 5,6 Takata-Ara 60
Urin: o.B.

Serumfettanalysen während des Krankheitsverlaufes: Kurve IV

KURVE I (Pat. O.W.)

station./ambul. Befunde	7. XI 1960	12. I. 1961	9. II. 1961	14. III. 1961	1. VIII. 1961	7. IV. 1962	16. IV. 1962	16. VIII. 1962	30. VIII. 1962	15. IX. 1962	14. XII. 1962
Gesamt - Lipide (mg %)	4250	333	4894	2966	5520	3447	4256	4988	5260	2110	5000
Gesamt - Cholesterin (verestert / frei)	482 / 740	410	261 / 287	149 / 244	183 / 333	135 / 244		330 / 552	300 / 405	245 / 365	280 / 450
Lipid - Elektrophorese											
α - Lipide				8,7 %		1,2 %					
β - Lipide				3,4 %		40,0 %					
c - Fraktion				87,9 %		58,8 %					
β - Lipoproteide (mm Praecipitatsaule)								6,9		4,9	5,0
Medikamente											
Heparin Novo	10. IX. - 18. I. 6. II. - 17. II. (4 cm³/die)										
Lipomatan	5. XII. - 9. II. (3 x 1 Teel./die)										
Solvosterol						6. - 10. IV. (5 cm³/die)					
Liquemin									30. VIII. - 6. IX. (4 x 20.000 E)		
Diät	fettfrei							fettfrei			

KURVE II (Pat. K.K.)

ambulante Befunde	8. II. 1961	11. II. 1961	22. IV. 1961	4. VIII. 1961	15. XI. 1961	22. XI. 1961	3. I. 1962
mg % Gesamt-Lipide (4000, 3000, 2000, 1000); Gesamt-Cholesterin (400, 300, 200, 100) (verestert/frei)	373; 229	2479	2261	2580; 278; 224	2229; 327; 248	376; 287	2700; 260; 130
Lipid-Elektrophorese							
α - Lipide	3,0 %		6,7 %	3,7 %			3,3 %
β - Lipide	31,9 %		71,3 %	30,2 %			23,2 %
c - Fraktion	65,1 %		22,0 %	66,1 %			73,5 %
β - Lipoproteide (mm Praecipitatsäule							4,7
Diät	fettarme Kost						

KURVE III (Pat. T.W.)

station./ambul. Befunde	28. VIII 1962	29. IX. 1962	26. X. 1962	24. XI. 1962
mg % — Gesamt - Lipide (5000, 4000, 3000, 2000, 1000); Gesamt - Cholesterin (verestert / frei) (500, 400, 300, 200, 100)	3500	1340; 302; 97	798; 282; 204	652
Lipid - Elektrophorese				
α - Lipide	6,4 %		10,1 %	
β - Lipide	31,5 %		57,0 %	
c - Fraktion	62,1 %		32,9 %	
β - Lipoproteide (mm Praecipitatsäule)		4,1		
Medikamente				
Lipokapsul			7.-16. XI (3x2 Dr)	
Solvosterol	28. VIII. - 30. IX. (5 cm³ / die)			
Diät	fettfrei			

KURVE IV (Pat. A.B.)

station./ambul. Befunde	20. X. 1961	23. X. 1961	29. X. 1961	16. XI. 1961	18. XI. 1961	22. XI. 1961	15. IX. 1962	27. IX. 1962	18. X. 1962	20. X. 1962	2. XI. 1962
mg % — Gesamt - Lipide (5000, 4000, 3000, 2000, 1000); Gesamt - Cholesterin (800, 400, 300, 200, 100) (verestert / frei)	155 / 224	1314	1947 / 273 / 317	273 / 356	984	1556 / 330 / 430	2500 / 345	1300 / 140 / 385	406 / 565	2200	322 / 396
Lipid - Elektrophorese											
α - Lipide		14,2 %	6,7 %		1,3 %					11,5 %	
β - Lipide		62,8 %	68,2 %		66,1 %					51,0 %	
C - Fraktion		23,0 %	25,1 %		32,6 %					37,5 %	
β - Lipoproteide (mm Praecipitatsäule)							6,6	4,1			
Medikamente Solvosterol	je 5 x 5 cm³ i.m. 23. - 27. X. 2. - 6. XI.										
Diät	Leberschonkost fettfrei mit Eiweißzulage										

TABELLE 1

Altersverteilung und spezielle Symptomatologie
der 6 untersuchten Patienten mit sporadischer idiopathischer Hyperlipämie

Patient		1 O.W.	2 K.K.	3 N.S.	4 R.E.	5 T.W.	6 A.B.
Alter bei Auftreten der Erstbeschwerden		30	39	38	30	62	52
Alter bei Diagnosestellung		43	40	38	30	67	53
Serum-Beschaffenheit		rahm-artig	milchig	leicht milchig	leicht milchig	milchig	milchig
Abdominalkoliken		+	-	-	+	-	-
arter. Durch-blutgs. Störung	coronar	-	+	+	-	+	-
	cerebral	+	-	-	-	-	-
	peripher	-	+	-	-	-	-
Hautveränderung (Xanthome)		+++	+	-	-	-	+
Leber- und Milz-vergrösserung		++	++	++	++	+-	+/-

Altersverteilung und spezielle Symptomatologie der 6 Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Aus ihr ist zu entnehmen, dass 4 der Stoffwechselkranken auch Anzeichen einer peripheren Durchblutungsstörung aufwiesen. Patient 1 zeigte vorübergehende neurologische Ausfallserscheinungen nach einem cerebralen Insult, Patient 2, neben leichteren stenocardischen Beschwerden, die typische Symptomatik einer Claudicatio intermittens, während bei Patient 3 und 5 stärkere pectanginöse Anfälle auftraten, die in beiden Fällen zu einem Myocardinfarkt führten. Besonders ausgeprägt waren diese Symptome beim 5. Patienten, der inzwischen seinem 3. Infarkt erlegen ist.

Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit verschiedenen Berichten der Literatur über Myocardinfarkte, die besonders bei jugendlichen Patienten mit essentieller Hyperlipidämie auftraten. So beschrieb PUNSAR (9) den Fall eines 31-jährigen Mannes mit dieser Erkrankung, der nach 2 Jahre dauernden Angina-pectoris-Anfällen plötzlich einen Infarkt erlitt und dadurch ad exitum kam, wobei die Autopsie erhebliche atherosklerotische Veränderungen an den Coronararterien und der Aorta ergab. KRAMER (10) berichtet über einen ähnlichen Fall. Es scheint also die Vermutung bestätigt, dass der essentiellen Hyperlipidämie eine wesentliche Bedeutung für die vorzeitige Entwicklung einer Athe-

rosklerose zukommt.
ALBRINK und MA (11), die Messungen über die Serum-Triglyceridkonzentrationen bei 397 klinisch gesunden Personen sowie bei 115 Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, anstellten, kamen zu dem Ergebnis, dass bei 82 % der Coronarerkrankten, bei 5 % von 73 Normalpersonen zwischen 20 und 29 Jahren, und bei 36 % von 324 Normalpersonen im Alter von 30 und mehr Jahren die Triglyceridwerte im Serum die Norm überschritten.
Durch gesteigerte bzw. herabgesetzte Zufuhr von Neutralfetten konnte KUO (12) bei 6 Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie und klinisch ausgeprägter Arteriosklerose merkliche Serumveränderungen hervorrufen und diese zu den subjektiven und objektiven Beschwerden der Kranken in Beziehung setzen, derart, dass bei hochgradiger Fettzufuhr Angina-pectoris-Anfälle auftraten, die nach Klärung des Serums mit Heparin sofort gebessert werden konnten.
Auf Grund all dieser Beobachtungen wäre daher die Annahme gerechtfertigt, dass sich eine Hyperlipämie in irgend einer Weise störend auf die Sauerstoffdiffusion vom Blut ins Gewebe auswirken und so einen der Faktoren darstellen könnte, die bei arterioskerlotischen Patienten eine akute arterielle Insuffizienz verschlechtern bzw. auslösen.
Weitere Hinweise für diese Theorie bringen mehrere Untersuchungen über die Beziehung zwischen Nahrungsfetten und Atherosklerose im Tierversuch. Erstmals wurde von ANITSCHKOW durch Verfütterung von in Fett gelöstem Cholesterin bei Kaninchen eine Atherosklerose hervorgerufen. Auch bei verschiedenen anderen Tierspezies konnten in der Folgezeit Veränderungen im Kreislaufsystem in Form von Myocard- und Niereninfarkten, Atherosklerose oder des "sludge-Phänomen" nach Fettmahlzeiten festgestellt werden (13, 14, 15).
In eigenen Untersuchungen wurden 5 Kaninchen getestet, deren Blut durch Injektion einer Fettemulsion künstlich lipämisch gemacht worden war. Die Fettemulsion ("Lipofundin"), eine 10 %ige, stabile, isotonische Flüssigkeit, wie sie gelegentlich zur intravenösen Ernährung von Patienten verwendet wird, enthielt in 1000 ml: 100 g Baumwollsaatöl, 50 g Sorbit, 15 g Phosphatidemulgator in Aqua dest. Den Tieren wurden 20 ccm (4 Tiere) bzw. 40 ccm (1 Tier) der Emulsion sehr langsam in die Ohrvene injiziert, wobei die einzelnen Tiere eine unterschiedliche Reaktion zeigten: das Tier, welches 40 ccm erhalten hatte, wies nur geringe Zeichen einer Unverträglichkeit auf. Die anderen 4 Tiere hingegen zeigten bei einer Injektion von nur 20 ccm Symptome einer mehr oder minder hochgradigen Kreislaufbelastung. Schon wenige Minuten nach beendigter Injektion wurden sie kollaptisch (bewegungslose Haltung, herabgesetzte Hauttemperatur, starke Speichelsekretion), wobei am meisten eine heftige Schnappatmung auffiel, die wohl auf eine Verstopfung der Lungengefässe mit kleinsten Fettemboli zurückgeführt werden kann. Diese Beobachtung stimmt weitgehend mit der von KUO (12) überein, der fand, dass Hunde mit experimen-

teller und Patienten mit essentieller Hyperlipidämie auffällig veränderte Atemexkursionen zeigen, und der daher einen zusätzlichen pulmonalen Faktor für die Entstehung einer Atherosklerose bei Hyperlipämiepatienten annimmt (2 seiner Patienten wiesen eine arterielle O_2-Untersättigung auf!).
Der Zustand der untersuchten Kaninchen besserte sich erst nach etwa 40 Min. wieder. Während dieser Zeit konnte nur bei 3 Tieren Blut entnommen werden (die Venen der restlichen Tiere waren vollständig kollabiert), dabei wiesen 2 der entnommenen Seren eine deutliche Hämolyse auf, die, wenn nicht durch eine hypertonische Wirkung der Emulsion hervorgerufen, durch die Fettsubstanzen verursacht sein könnte. Die Blutentnahme erfolgte bei den 3 Tieren mit geringeren Belastungserscheinungen in folgenden Zeitabständen: 5 Min. vor, und 5, 10, 15, 30 Min. nach der Injektion. Dabei nahm der Grad der Serumtrübung parallel dem wachsenden Zeitabstand ab, nach etwa 50 Min. post injekt. waren die Seren aller Tiere nicht mehr lipämisch getrübt.

Wenn man annimmt, dass sich atheromatöse Wandveränderungen zum Teil aus intravasalen Abscheidungsthromben bilden, die durch Störung im Gleichgewicht zwischen Fibrinbildung und dem fibrinolytischen System des Organismus entstanden sind, so ist denkbar, dass sich besonders Lipide an derartige Mikrothromben anlagern. Bei gleichzeitiger Störung des Fettstoffwechsels mit Hyperlipämie ist daher durch Fettaufnahme eine rasche Verdickung der Wandthromben möglich. Dadurch können sich die degenerativen und regenerativen Veränderungen der inneren Arterienwandschichten schneller entwickeln (13).

Um nun die fibrinolytische Aktivität hyperlipämischen Blutes zu prüfen, wurden an 6 Patienten mit essentieller Hyperlipidämie und 6 gesunden Kontrollpersonen die folgenden Untersuchungen durchgeführt.

METHODIK

Prinzip der Methoden und Einzelheiten des Versuchsganges

Zur Messung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes wurden folgende Untersuchungsmethoden verwendet:

1) Methode nach FEARNLEY, ein Subglobaltest der Fibrinolyse im genormt behandelten, verdünnten Venenblut unter Thrombinzusatz

2) Euglobulin-Lysis-Test, ebenfalls ein Subglobaltest der Fibrinolyse in der Euglobulinfraktion des Plasmas

3) Messung der Antifibrinokinase-Aktivität des Serums gegenüber Fibrinokinase aus Schweineherz auf Fibrin-Agar-Platten.

---

1) Methode nach FEARNLEY

Prinzip:
Nativblut, das mit Thrombin versetzt wird, gerinnt innerhalb einer Minute. Gemessen wird die Zeit bis zur vollständigen Auflösung des entstandenen Gerinnsels.

Material:
Phosphatpuffer pH 7,4
Thrombin (Behring) 1 Amp = 60 INH gelöst in 1,2 ccm Na Cl 0,9 %
4 Reagensgläser mit einem Durchmesser von 1,5 ccm (diese wurden mit Zellstoffstopseln verschlossen und zusammen mit den benötigten Pipetten 10 Min. bei 180 Grad sterilisiert).

Versuchsgang:
1,7 ccm der Pufferlösung wurden steril in die Gläser gefüllt, 0,1 ccm des gelösten Thrombins kurz vor Versuchsbeginn hinzugefügt und das Gemisch in Eis gestellt. Die Blutentnahme erfolgte durch Venenpunktion (V. cubiti) mit einer sterilen 2 ccm-Spritze bei einer Stauung von 80 mm Hg.
0,2 ccm des Nativblutes wurden sofort nach der Entnahme in die vorbereiteten Gläser pipettiert. Innerhalb weniger Minuten erfolgte die Gerinnung und ihr Zeitpunkt wurde notiert. Um ein Haften der Gerinnung an der Glaswand zu verhindern, wurde jedes Röhrchen 3 mal kurz zwischen den Handflächen rotiert und anschliessend für 30 Min. in den Kühlschrank (4°C) sodann in ein Wasserbad von 37°C gestellt, wo die Retraktion der Gerinnsel nach etwa 5 Min. begann. Die Zeit von der totalen Durchgerinnung bis zur totalen Lösung wurde als Lysis-Zeit bezeichnet. Sie ergab sich aus dem Mittelwert der 4 erhaltenen Ergebnisse.

2) Euglobulinlysis-Test

Prinzip:
Bei der Säurefällung der Euglobuline aus Citratplasma verbleiben die Albumin-Antifibrinolysine in Lösung, während sämtliche anderen Fibrinolysefaktoren mit den Euglobulinen ausfallen. Diese werden abzentrifugiert und eine Euglobulinlösung hergestellt, die Fibrinogen, Gerinnungs- und Fibrinlysefaktoren enthält und daher mit Calcium zur Gerinnung gebracht werden kann. Die Zeit bis zur totalen Auflösung des Eigenfibringerinnsels ist das Mass für die spontane Euglobulin-Fibrinolyse. Sie gibt also die Wirkung des vorhandenen Fibrinolysins ohne Hemmung durch die Albumin-Antifibrinolysine an.

Material:
Natrium citricum 3,8 %
sterile physiolog. NaCl-Lösung
1 %ige Essigsäure
Diäthylbarbitursäure-Pufferlösung pH 7,6 (Behring)
$CaCl_2$-Lösung m/40
Aqua dest.

Versuchsgang:
Die Blutentnahme erfolgte mit einer 5 ccm-Spritze 1 ad 5 mit Natriumcitrat. Das gewonnene Blut wurde sofort 10 Min. bei 1500 U/min. zentrifugiert und das überstehende Serum abpipettiert.
Auch bei diesem Versuch wurden jeweils 4 Parallelansätze hergestellt. 0,5 ccm Plasma, mit 8,0 ccm Aqua dest. und 0,015 ccm Essigsäure versetzt, wurde für 30 Min. im Kühlschrank aufbewahrt, sodann bei 3000 U/min. 20 Min. zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde abgegossen und die Reagensgläser mit der Öffnung nach unten auf ein Fliesspapier gestellt, um jedes Zurückbleiben der Flüssigkeit zu verhindern. Die ausgefällten Euglobuline wurden in folgendem Ansatz gelöst: 4,o ccm CaCl, 1,0 ccm Pufferlösung. Zu diesem Gemisch wurden 0,5 ccm $CaCl_2$ pipettiert und die Gläser in ein Wasserbad von 37° inkubiert. Nach 10 bis 15 Minuten bildeten sich die Fibringerinnsel, die Zeit bis zu ihrer Auflösung wurde gemessen und als Lysiszeit bezeichnet.

3) Fibrin-Agar-Platten-Methode

Prinzip:
Es werden Rinderfibrin-Agar-Platten gegossen, die man mit dem zu testenden Serum, das einen Gewebsaktivator enthält, beschickt. Die Platten werden für 24 Stunden bei 37° im Brutschrank aufbewahrt, der Durchmesser der auftretenden Lysehöfe kann mit dem Stechzirkel ausgemessen werden und ist ein Mass für die Antifibrinokinase-Aktivität des Serums gegenüber der Fibrinokinase des Gewebsaktivators.

Herstellung der Fibrin-Agar-Platten:
Material: Sterile physiolog. NaCl-Lösung
Rinderfibrinogen (Behring)
Thrombin (3 Amp. = 60 INH gelöst in 2 ccm NaCl)
Phosphatpuffer pH 7,4
$CaCl_2$ m/40
Agar-Agar 1,5 %
Aqua dest.
Petrischalen von 10 cm Durchmesser, trocken sterilisiert.

Gegossen wurden jeweils 8 Platten. Für diese Anzahl wurden 1500 mg Agar, 50 ccm Phosphatpuffer und 50 ccm Aqua dest. gemischt, 15 Min. lang gekocht und dann auf 45 Grad abgekühlt. Zu 90 ccm dieser Agar-Mischung wurden 3 Röhrchen gelöstes Fibrinogen (der Inhalt eines Originalröhrchens von 60 mg war vorher mit 10 ccm steriler NaCl-Lösung versetzt und im Wasserbad von 37° gelöst worden) und 4 ccm $CaCl_2$-Lösung (0,5 ccm pro Platte) pipettiert.
In jede Petrischale, die kurz vorher mit 0,5 ccm (45 E) Thrombin benetzt worden war, wurden 15 ccm des Fibrinogen-Agargemisches gegossen, welches in wenigen Minuten erstarrt und gebrauchsfertig war.

Herstellung des Gewebsaktivators:
(Dieser Plasminogen-Aktivator kann nach ASTRUP und STAGE durch Behandlung mit Kaliumthiocyanat (KSCN) löslich gemacht werden, ohne in seiner Wirkung beeinträchtigt zu werden; auch auf Fibrinplatten hat KSCN keinen Einfluss).

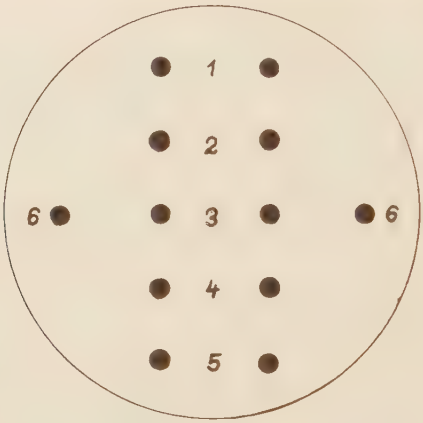
Material: Frisches Schweineherz
KSCN-Lösung (2-molar)
Seesand

1000 mg frischen Schweineherzens wurden sauber gewaschen, getrocknet und ein kleines Stückchen aus der inneren Schicht entnommen. Dieses wurde im Mörser mit Seesand und 10 ccm KSCN sehr fein zerrieben und 10 Min. scharf zentrifugiert. Der den Aktivator enthaltende Überstand wurde abgefüllt, das Sediment nochmals mit 10 ccm KSCN aufgeschwemmt, 1 Std. stehengelassen und wie beschrieben weiterbehandelt, wobei auch dieses Sediment wieder aufgeschwemmt und entsprechend extrahiert wurde. Die 3 erhaltenen Überstände wurden zusammengegossen, 10 Min. bei 400 U/Min. zentrifugiert und der Aktivator in der Kühltruhe aufbewahrt.

Versuchsgang:
5 ccm Blut, 1 ad 5 mit Natriumcitrat, wurden entnommen und bei 1500 U/Min. zentrifugiert.
Das zu untersuchende Serum wurde mit dem aus Schweineherz extrahierten Gewebsaktivator versetzt und zwar im Verhältnis 30 : 70 (30 Teile Plasma bzw. dessen Verdünnungen und 70 Teile Herzextrakt).
Um die Ausgangsaktivität des Gewebsaktivators zu bestimmen, wurden 70 Teile Herzextrakt mit 30 Teilen NaCl gemischt.
Die Verdünnungsreihe wurde folgendermassen hergestellt:

1) Serum unverdünnt
2) Serum verdünnt 1 : 1
3) Serum verdünnt 1 : 5
4) Serum verdünnt 1 : 10
5) Serum verdünnt 1 : 100

Der verwendete Aktivator wurde erst nach Fertigstellung der Verdünnungsreihe der Kühltruhe entnommen und zuletzt beigegeben.
In jede Fibrinplatte wurden 12 kreisrunde Löcher von 3 mm Durchmesser gestanzt und nach obiger Verdünnungsreihe in je 2 dieser Löcher 0,03 ml aktiviertes Serum pipettiert, sowie die gleiche Menge der Aktivatorsubstanz und der NaCl-Lösung zur Leerwertbestimmung nach folgendem Schema:



Die fertiggestellten Platten wurden für 24 Std. bei 37° im Brutschrank stehengelassen und am nächsten Tag der Durchmesser der entstandenen Lysehöfe mit dem Stechzirkel ausgemessen.

TABELLE 2

Untersuchungsergebnisse der Methode nach FEARNLEY und des Euglobulinlysis-Testes bei 6 Patienten mit sporadischer idiopathischer Hyperlipämie sowie 6 gesunden Kontrollpersonen, die jeweils am gleichen Tag untersucht wurden.

Patient Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung	Gesamtlipide mg %	Gesamt-Cholesterin bzw. Ester-Cholesterin mg%	Durchschnittliche Lysiszeiten			
			Fearnley-Test		Euglobulin-Test	
			Patientenwerte	Kontrollwerte des Tages	Patientenwerte	Kontrollwerte des Tages
1 O.W. 47 Jahre	5000	450/280	>36^{h}	6^{h}15'	nach Heparinbehdlg. 5^{h} 5'	2^{h}55'
2 K.K. 42 Jahre	2700	260/130	>36^{h}	7^{h}50'	4^{h}20'	1^{h}55'
3 N.S. 38 Jahre	1600	333/223	21^{h} 5'	5^{h}30'	5^{h}40'	2^{h}30'
4 R.E. 30 Jahre	1450	280/135	14^{h}35'	8^{h}10'	4^{h} 5'	2^{h}25'
5 T.W. 67 Jahre	1340	302/97	18^{h}35'	8^{h} 5'	3^{h} 5'	2^{h}25'
6 A.B. 53 Jahre	1300	385/140	12^{h}45'	7^{h}10'	4^{h}15'	3^{h}10'

TABELLE 3

Durchmesser der Lysehöfe (in mm) auf Fibrin-Agar-Platten, entstanden durch Beschickung mit Serum von 6 Patienten mit ess. Hyperlipidämie sowie 6 gesunden Kontrollpersonen

Patient	Aktivator (70 %) + NaCl-Lösg. (30 %)	aktiviertes Serum (30 % Serum + 70 % Aktivator)				
		verdünnt mit physiolog. NaCl-Lösung				unverdünnt
		1 : 100	1 : 10	1 : 5	1 : 1	
O.W.	13	12	11	10	9	9
K.K.	13	12	11	11	11	11
N.S.	14	12	12	11	10	9
R.E.	14	13	13	12	12	12
T.W.	13	12	12	11	11	10
A.B.	13	12	12	11	11	11
Mittelwert	13,3	12,1	11,5	11,0	10,6	10,3
Vergleichsperson						
1	13	13	13	12	12	11
2	13	13	13	13	12	11
3	14	14	13	12	12	10
4	14	14	13	13	12	12
5	13	13	13	12	12	11
6	13	13	12	12	11	11
Mittelwert	13,3	13,3	12,8	12,3	11,5	11,0

TABELLE 4

Aktivitätshemmung von Gewebsaktivator durch lipämisches und normales Citratplasma (bzw. dessen Verdünnungsstufen), ausgedrückt in % bezogen auf die Ausgangsaktivität

Patient	Aktivator + NaCl-Lösg. = Ausgangs-aktivität	Hemmwirkung des lipämischen bzw. des normalen Serums auf den Gewebsaktivator				
		verdünnt mit physiolog. NaCl-Lösung				unverdünnt
		1 : 100	1 : 10	1 : 5	1 : 1	
O.W.	100 %	7,7 %	15,4 %	23,0 %	30,8 %	30,8 %
K.K.	100 %	7,7 %	15,4 %	15,4 %	15,4 %	15,4 %
N.S.	100 %	14,3 %	14,3 %	21,4 %	28,6 %	35,7 %
R.E.	100 %	7,2 %	7,2 %	14,3 %	14,3 %	14,3 %
T.W.	100 %	7,7 %	7,7 %	23,0 %	23,0 %	30,8 %
A.B.	100 %	7,7 %	7,7 %	15,4 %	15,4 %	15,4 %
Mittel-wert	100 %	8,7 %	11,3 %	18,7 %	21,2 %	23,9 %
Vergleichs-person						
1	100 %	0 = keine Hemmung	0	7,7 %	7,7 %	15,4 %
2	100 %	0	0	0	7,7 %	15,4 %
3	100 %	0	7,2 %	14,3 %	14,3 %	28,4 %
4	100 %	0	7,2 %	7,2 %	14,3 %	14,3 %
5	100 %	0	0	7,7 %	7,7 %	15,4 %
6	100 %	0	7,7 %	7,7 %	15,4 %	15,4 %
Mittel-wert	100 %	0	3,7 %	6,1 %	8,2 %	14,8 %

Diskussion der eigenen Untersuchungsergebnisse und Vergleich mit denen anderer Autoren

Sämtliche Patienten, bei denen die obigen 3 Analysen durchgeführt wurden, erhielten 8 Tage bevor sie getestet wurden, keinerlei Medikamente und waren wie die Vergleichspersonen in nüchternem Zustand.

1) Die Ergebnisse des Fearnley-Testes sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Der von Fearnley selbst (16) nachgewiesene fibrinolytische Tagesrhythmus konnte in vorliegender Arbeit unberücksichtigt bleiben, da alle Blutentnahmen morgens nüchtern erfolgten.
Bei Pat.1, der einen Gesamtfettgehalt von 5000 mg% aufwies, konnte auch nach einer Inkubation von 36 Stunden keine Lysis erreicht werden. Die Gerinnsel flottierten während der ersten 12 Stunden in der Pufferlösung, setzten sich aber dann am Boden des Glases ab und zeigten keinerlei Auflösungstendenz mehr. Das gleiche Phänomen war bei Pat.2 (Gesamtlipide 2700) zu beobachten. Die Kontrollwerte waren im Normbereich. Nach einer 8-tätigen Therapie mit "Heparin Novo" (15000 E/die) und gleichzeitiger fettfreier Diät konnte eine Senkung der Gesamtlipide auf 2800 mg% beim 1. Patienten erzielt werden, so dass sich bei Wiederholung des Testes eine durchschnittliche Lysiszeit von 33 Std. 55 Min. (bei einem Kontrollwert von 6 Std. 50 Min.) ergab.

Bei Untersuchung von 50 gesunden Versuchspersonen (Labor Prof. Marx) ergab sich für die Methode eine Schwankungsbreite zwischen 2 Std. 30 Min. und 10 Std.
Nitzberg und Ma., die den Fearnley-Test (unter Verwendung von Rinderthrombin der Fa. Upjohn) an 9 Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie, 10 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und 10 Normalpersonen durchführten, erhielten Lysiszeiten zwischen 3 und 13 Stunden, wobei sich die Werte angeblich gleichmässig auf die 3 untersuchten Gruppen verteilten. Aus dieser Arbeit sind jedoch keine Einzelheiten über die Zuordnung der Ergebnisse zu den einzelnen Gruppen zu entnehmen.
Obwohl bei Betrachtung der Normalwerte eine beträchtliche Schwankungsbreite auffällt, konnte bei den eigenen Untersuchungen eine signifikante Differenz zwischen normalem und lipämischem Blut beobachtet werden. Die Lysiszeiten waren entsprechend der Höhe des Blutfettgehaltes mehr oder weniger stark verlängert, wogegen sie im Simultantest, durchgeführt an stoffwechselgesunden Vergleichspersonen, keine wesentliche Streubreite zeigten. Ganz abgesehen von den beiden Lysiszeiten über 36 Stunden -es trat also praktisch überhaupt keine Auflösung der Gerinnsel ein- betrug die Abweichung vom höchsten Normalwert (10 Std.) bei den übrigen 4 Patienten durchschnittlich 6 Std. 45 Min.

2) Die Ergebnisse des Euglobulinlysis-Testes sind ebenfalls aus Tabelle 2 ersichtlich.
Der Test war bei Pat.1 mit dem höchsten Gehalt an Gesamtfetten zunächst nicht durchführbar, da nach dem Zentrifugieren des Plasmas kein Praecipitat gewonnen werden konnte. Statt dessen setzte sich über der Lösung eine weissliche Schicht -wahrscheinlich aus Fetten bestehend- ab, die bei Berührung zerfiel. Erst nach Heparinbehandlung und Diät (8 Tage lang) war eine normale Durchführung des Testes möglich.
Laut etwa 50 Untersuchungen gesunder Personen (Labor Prof. Marx) lysiert die Euglobulinfraktion das Eigenfibrin in durchschnittlich 2 Std. 25 Min., wobei die äusserste physiologische Schwankungsbreite zwischen 1 Std. und 4 Std. 30 Min. liegt. Die erhaltenen Ergebnisse lagen also mit 2 Ausnahmen (Pat.1 und 3) im oberen Normbereich.

3) Die Ergebnisse der Fibrinplatten-Methode, bei der die Aktivitätshemmung von Gewebsaktivator durch lipämische und normales Citratplasma gemessen wurde, sind aus Tabelle 3 und 4 zu entnehmen. Nach Messung der Lysehöfe ergab sich eine zwar konstante, aber sehr geringgradige Durchmesserverkleinerung gegenüber den Lysehöfen, die mit nicht lipämischem erzeugt worden waren, sowohl bei verdünntem als auch unverdünntem Serum. Durchschnittlich war die Aktivitätshemmung bei den Hyperlipämikern gegenüber den Vergleichspersonen um 10 % verstärkt.

Sowohl über den Euglobulinlysis-Test als auch die Fibrinplattenmethode liegen nach der hier zur Verfügung stehenden Literatur an Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie keine Untersuchungen vor, ein direkter Vergleich der obigen Ergebnisse mit denen anderer Autoren ist also nicht möglich.
Andere Fibrinolyse-Tests bei diesem Krankheitsbild wurden nur von 2 Autoren durchgeführt: NITZBERG untersuchte 9 Patienten mit essentieller Hyperlipämie unter Verwendung der Profibrinolysin-Aktivitätsmessung, bei der das fibrinolytische Potential des Blutes nach Aktivierung mit Streptokinase bestimmt wird. Dabei stellte sich heraus, dass die Lysiszeiten gegenüber Hypercholesterinämiepatienten sowie Normalpersonen merklich verlängert waren.
Untersuchungen von KAPPERT (23) mittels Thrombelastographie bei "stoffwechselbedingter chronischer" Hyperlipämie (7 Patienten) ergaben nur in Einzelfällen Beziehungen zwischen gestörtem Fettstoffwechsel und Hemmung des fibrinolytischen Potentials.
Allerdings war der Inhibitoreffekt im Falle einer Patientin mit einem Serum-Gesamtfettgehalt von 1690 mg% sehr intensiv und auch mit hohen Streptokinase-Dosen konnte keine Fibrinolyse erzwungen werden. Diese Patientin, vom Autor als "schwerste Hyperlipämie" bezeichnet, wies jedoch im Vergleich zu den hier

untersuchten Patienten nur einen relativ niedrigen Gesamtfettwert auf. Zudem könnte es sich bei den von Kappert untersuchten Fällen vorwiegend um Kranke mit primärer Hypercholesterinämie gehandelt haben, bei denen wie Nitzberg betonte, keine Hemmung der Fibrinolyse beobachtet werden konnte. Eigene Untersuchungen (mit den 3 obigen Tests) an 2 Hypercholesterinämikernen, die beide wegen eines Myocardinfarktes in stationärer Behandlung waren, brachten das gleiche Resultat, d.h. die erhaltenen Werte lagen immer völlig im Bereich der Norm. Die Höhe des Serum-Cholesterinspiegels lag in einem Fall um 500 mg%, im anderen um 400 mg%, beide wiesen eine begleitende Neutralfetthyperlipämie um 1200 mg% auf, die Seren waren jedoch nicht milchig getrübt.

Im übrigen sind nur wenige Berichte erschienen, die sich mit der Wirkung von Fettsubstanzen auf die Fibrinolyse beschäftigen. Bei experimenteller Hyperlipämie fand GREIG (17) einen direkten Zusammenhang zwischen Serumtrübung und Hemmung der Fibrinolyse unter Verwendung einer Methode nach Biggs und Macfarlane. Diese Ergebnisse konnten von NITZBERG nicht bestätigt werden, was sicher auch auf die unterschiedliche Methodik zurückgeführt werden muss. Verhältnismässig viele Autoren stellten Tierversuche an: SCOTT und THOMAS (18) beobachteten eine signifikante Verlängerung der Lysezeit von Thromben, die bei Kaninchen nach Verfütterung von Butterfett entstanden waren. Dasselbe Phänomen wiesen TILLMAN und Ma. bei Ratten nach (19). KWAAN und MACFADZEAN (20) konnten sogar nach Verfütterung von Cholesterin eine Hemmung der Fibrinolyse in vivo erzeugen. Wie erwähnt fanden eigene Untersuchungen sowie diejenigen von Nitzberg an hypercholesterinämischen Patienten diese letzteren Befunde nicht bestätigt.

Im allgemeinen herrscht also bei den meisten Autoren die Meinung vor, dass das fibrinolytische Potential des Blutes durch Fettsubstanzen verringert wird. Diese Verminderung ist jedoch nicht allen Lipiden gleichermassen eigen, sondern muss wie GREIG und RUNDE (21) hervorgehoben haben, im wesentlichen auf die beta-Lipoproteide beschränkt bleiben.

Zusammenfassung

Unter gleichbleibenden Versuchsbedingungen wurden in vorliegender Arbeit Untersuchungen über die Hemmung der Fibrinolyse bei 6 Patienten mit dem Krankheitsbild der sporadischen idiopathischen Hyperlipämie beschrieben. Zur Messung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes wurden 3 verschiedene Tests angewandt:

1) Methode nach FEARNLEY
2) Euglobulinlysis-Test

3) Messung der Antifibrinokinase-Aktivität.

Prinzip und Durchführung der Methodik wurden beschrieben und die jeweiligen Ergebnisse mit den Daten der simultan durchgeführten Untersuchungen aus dem Blut nicht lipämischer, gesunder Versuchspersonen verglichen und in ihrer Abweichung angegeben. Der 1. Test ergab eine signifikante Fibrinolyse-Hemmung, der 2. Test nur in 2 Fällen, die übrigen Werte lagen hier im oberen Normbereich, und beim 3. Test ergab sich in sämtlichen Fällen eine sehr geringgradige, also fragliche Hemmung des Lipämieblutes. Im allgemeinen zeigten sich die stärksten Normabweichungen bei den schwersten Neutralfetthyperlipämien. Der Cholesteringehalt des Blutes hat nach eigenen Untersuchungen keinen Einfluss auf die Fibrinolyse.

LITERATUR

1) Buzina, Keys,
Blood coagulation after a fat meal.
Circulation 14, 1956

2) Lasch, Schimpf,
Blutgerinnung und alimentäre Fettbelastung
Dtsch. Arch. klin. Med. 203, 146, 1956

3) Lasch, Schimpf,
Ist die Verkürzung der Blutgerinnungszeit nach alimentärer Fettbelastung medikamentös zu verhindern
Die Medizinische, 23/944, 1958

4) O'Brien, Blood coagulation before and after a fatty meal in patients with coronary artery disease and in healthy Controls
The Lancet, Febr. 1958

5) Poole, The significance of chylomikra in blood coagulation
Brit. J. Haemat., Vol. 2, 1955

6) Nitzberg und Ma.,
Studies of blood coagulation and fibrinolysis in patients with idiopathic hyperlipaemia and primary hypercholsteraemia before and after a fatty meal
Circulation, Vol. 19, 1959

7) Peyman und Ma.,
The effect of long term feeding of essential fatty acids on blood coagulation and fibrinolysis
Am. J. Med. 28, 1960

8) Kommerell, Schöll, Wagner,
Fette und Blutgerinnung,
Symposium vom 1. und 2. Juni 1962, Karger, Basel

9) Punsar, Essential Hyperlipaemia and atherosclerosis,
Annales Medicinae Fenniae, 1957

10) Kramer, Essentielle Hyperlipämie und Myocardinfarkt in jugendlichem Alter.
Zeitschr. f. Kreisl. Forschg. 49/1960

11) Albrink und Ma.
Serum lipids, hypertension and coronary artery disease.
Am.J.Med., 31/1961

12) Kuo und Ma.,
The effect of lipaemia upon coronary and peripheral arterial circulation in patients with essential hyperlipaemia.
Am.J.Med., 31, 1961

13) Wigand, Nahrungsfette und Atherosklerose im Tierversuch.
Medizin und Ernährung, 8/1960

14) Cullen, Swank,
Intravascular aggregation and adhaesiveness of the blood elements associated with alimentary lipaemia and injektions of large molecular substances.
Circulation, Vol.9/1954

15) Thomas, Konikow, O'Neal, Lee,
Arch.Path., Vol.63/1957

16) Fearnley, Evidence of a diurnal fibrinlolytic rhythm; with a simple method of measuring natural fibrinolysis
Cli.Sci.16, 646/1955

17) Greig, Inhibition of fibrinolysis by alimentary lipaemia
The Lancet, Juli 1956

18) Scott, Thomas,
Methods for comparing effects of various fats on fibrinolysis.
Proc.Soc.f.exp.Biol.and Med., 96/1957

19) Tillman u.a.,
Butter, corn oil and fibrinolysis in rats.
Circulation Research, Vol.8, 2/1960

20) Kwaan, Macfadzean,
Inhibition of fibrinolysis in vivo by feeding cholesterol.
The Lancet, Febr.1957

21) Greig, Runde,
Studies on the inhibition of fibrinolysis by lipids.
The Lancet, Sept.1957

22) Experimentelle und therapeutische Fibrinolyse
V.Hamburger Symposium über Blutgerinnung
Schattauer-Verlag, Stuttgart

23) Kappert Experimentelle und therapeutische Fibrinolyse. Schwabe-Verlag, Basel

LEBENSLAUF

Am 20. September 1939 wurde ich, Kerstin Lettenbauer, als Tochter des Arztes Dr. med. Walter Lettenbauer und seiner Ehefrau Marie-Luise, geb. Himmer, in München geboren. Nach 4-jähriger Volksschulzeit besuchte ich 9 Jahre lang das Städtische Mädchenrealgymnasium München-Harlaching und legte dort im Jahre 1958 die Reifeprüfung ab. Im Herbst 1958 immatrikulierte ich mich an der Universität München für das Fach Medizin und legte hier nach 5 Semestern die ärztliche Vorprüfung ab. Nach 6 weiteren Semestern meldete ich mich zum medizinischen Staatsexamen, das ich am 5. August 1964 bestanden habe.